

Rec'd PCT/PTO 08 SEP 2004

10/506955

PCT/JP 03/02840

#2

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

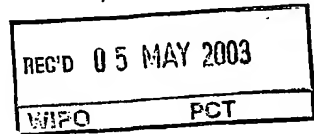
11.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年 8月 7日



出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-229802

[ST.10/C]:

[JP2002-229802]

出 願 人  
Applicant(s):

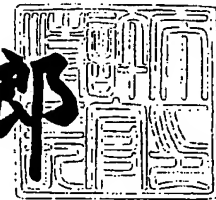
武田薬品工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月15日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3027309

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B02199  
【提出日】 平成14年 8月 7日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07C233/00  
C07C 13/271  
C07C233/58

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市宮之川原1丁目11番1号  
【氏名】 多和田 紘之

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市山本丸橋2丁目11番地の5  
【氏名】 池本 朋己

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県伊丹市南鈴原3丁目151番地  
【氏名】 西口 敦子

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県香芝市今泉1214番地旭ヶ丘区画整理地内11  
7. 1 - 7  
【氏名】 伊藤 達也

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区美穂が丘4丁目2番地の3  
【氏名】 安達 万里

【特許出願人】

【識別番号】 000002934  
【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041  
【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002- 66809

【出願日】 平成14年 3月12日

【整理番号】 B02070

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

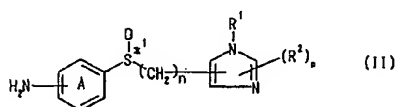
【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性スルホキシド誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

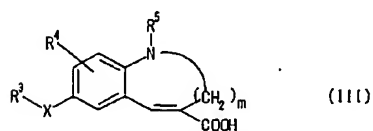
【請求項 1】式：

【化 1】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシ基または置換されていてもよい芳香族基を、環 A はハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$  は 0 ないし 3 の整数を、 $p$  は 0 ないし 2 の整数を示し、 $*$  は不斉中心を示す。) で表される光学活性化合物またはその塩と式：

【化 2】

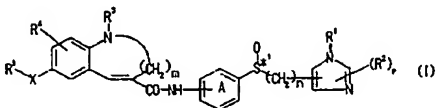


(式中、 $R^3$  は置換されていてもよい 5 または 6 員環を示し、 $R^4$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 $R^5$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいスルホニル基、エステ



ル化またはアミド化されたカルボキシル基または置換されていてもよいアシル基を、Xは結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、mは1ないし5の整数を示す。)で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする式：

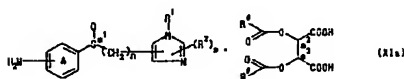
【化3】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表される光学活性化合物またはその塩の製造法。

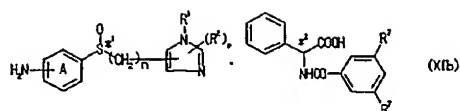
【請求項2】式：

【化4】



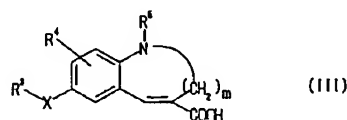
(式中、 $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$ はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^6$ はメチル、フェニル、4-メチルフェニルまたは $\alpha$ -ナラルチルを、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、nは0ないし3の整数を、pは0ないし2の整数を示し、 $*^1$ および $*^2$ はそれぞれ不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物または式：

【化5】



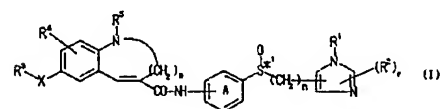
(式中、R<sup>7</sup>は水素原子、塩素原子またはニトロ基を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される光学活性化合物と式：

【化6】



(式中、R<sup>3</sup>は置換されていてもよい5または6員環を示し、R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいスルホニル基、エステル化またはアミド化されたカルボキシル基または置換されていてもよいアシル基を、Xは結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、mは1ないし5の整数を示す。) で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする式：

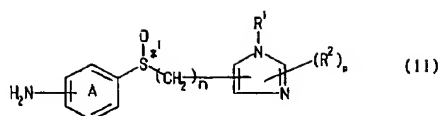
【化7】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される光学活性化合物またはその塩の製造法。

【請求項3】式：

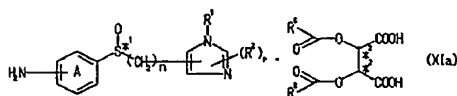
## 【化8】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$ は0ないし3の整数を、 $p$ は0ないし2の整数を示し、 $*$ は不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物またはその塩。

【請求項4】式：

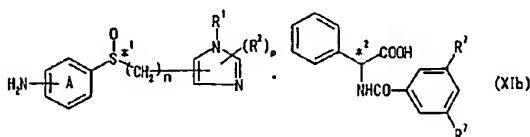
## 【化9】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されてい

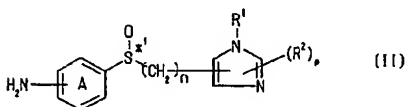
てもよい芳香族基を、 $R^6$ はメチル、フェニル、4-メチルフェニルまたは $\alpha$ -ナリルを、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$ は0ないし3の整数を、 $p$ は0ないし2の整数を示し、 $*^1$ および $*^2$ はそれぞれ不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物または式:

【化10】



(式中、 $R^7$ は水素原子、塩素原子またはニトロ基を示し、他の記号は前記と同意義である。)で表される光学活性化合物を複分解反応に付すことを特徴とする式:

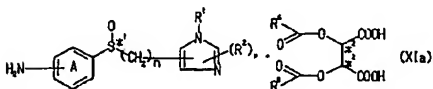
【化11】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表される光学活性化合物またはその塩の製造法。

【請求項5】式:

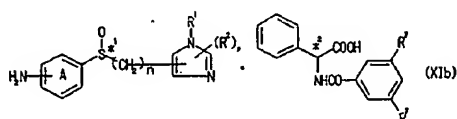
【化12】



(式中、 $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$ はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよ

く、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^6$ はメチル、フェニル、4-メチルフェニルまたは $\alpha$ -ナルチルを、ベンゼン環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基を、 $n$ は0ないし3の整数を、 $p$ は0ないし2の整数を示し、 $*^1$ および $*^2$ はそれぞれ不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物または式:

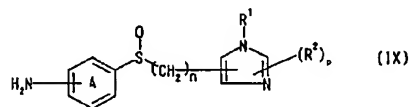
【化13】



(式中、 $R^7$ は水素原子、塩素原子またはニトロ基を示し、他の記号は前記と同意義である。)で表される光学活性化合物。

【請求項6】式:

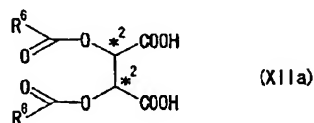
【化14】



(式中、 $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$ はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$

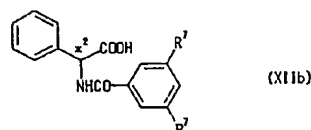
4 アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$ は0ないし3の整数を、 $p$ は0ないし2の整数を示す。)で表される化合物またはその塩を式：

【化15】



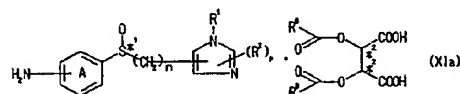
(式中、 $R^6$ はメチル、フェニル、4-メチルフェニルまたは $\alpha$ -ナールチルを、 $*^2$ は不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物または式：

【化16】



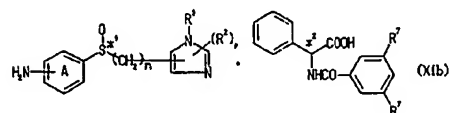
(式中、 $R^7$ は水素原子、塩素原子またはニトロ基を、他の記号は前記と同意義を示す。)で表される光学活性な酸で光学分割することを特徴とする式：

【化17】



(式中、 $*^1$ は不斉中心を示し、他の記号は前記と同意義である。)または式：

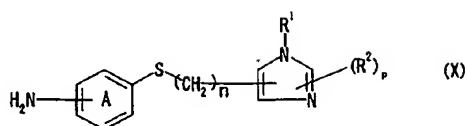
【化18】



(式中、 $*^1$ は不斉中心を示し、他の記号は前記と同意義である。)で表される光学活性化合物の製造法。

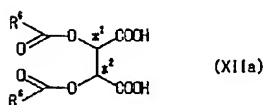
【請求項7】式：

【化19】



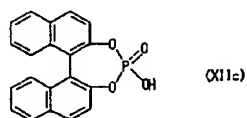
(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$ は0ないし3の整数を、 $p$ は0ないし2の整数を示す。)で表される化合物またはその塩を式：

【化20】



(式中、 $R^6$ はメチル、フェニル、4-メチルフェニルまたは $\alpha$ -ナールチルを、 $*^2$ は不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物または式：

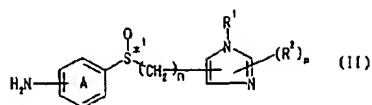
【化21】



で表される軸不斉に関して光学活性な酸の存在下に酸化することを特徴とする式

:

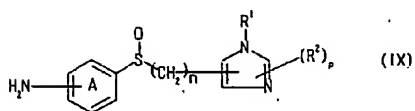
【化 2 2】



(式中、 $*^1$  は不斉中心を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される光学活性化合物またはその塩の製造法。

【請求項 8】 式：

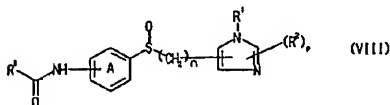
【化 2 3】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシ基または置換されていてもよい芳香族基を、環 A はハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$  は 0 ないし 3 の整数を、 $p$  は 0 ないし 2 の整数を示す。) で表される化合物またはその塩。

【請求項 9】 式：

【化 2 4】

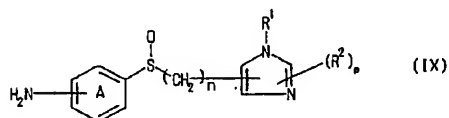


(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されて



いてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^8$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 $-OR^{10}$  ( $R^{10}$  は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す。) を、環 A はハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$  は 0 ないし 3 の整数を、 $p$  は 0 ないし 2 の整数を示す。) で表される化合物またはその塩を脱保護することを特徴とする式：

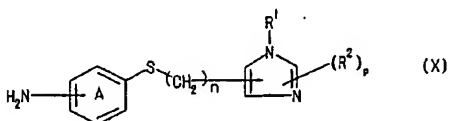
【化 25】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 10】 式：

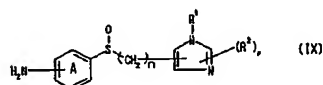
【化 26】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていても

よい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$ は0ないし3の整数を、 $p$ は0ないし2の整数を示す。）で表される化合物またはその塩を酸化することを特徴とする式：

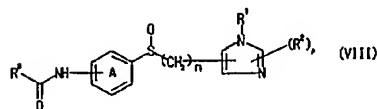
## 【化27】



（式中、各記号は前記と同意義である。）で表される化合物またはその塩の製造法。

## 【請求項11】式：

## 【化28】

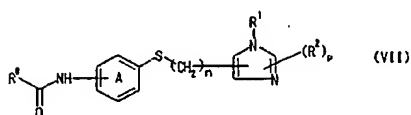


（式中、 $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$ はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^3$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 $-OR$

10 ( $R^{10}$ は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す。)を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、nは0ないし3の整数を、pは0ないし2の整数を示す。)で表される化合物またはその塩。

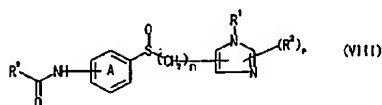
【請求項12】式：

【化29】



(式中、 $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$ はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^8$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 $-OR^{10}$  ( $R^{10}$ は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す。)を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、nは0ないし3の整数を、pは0ないし2の整数を示す。)で表される化合物またはその塩を酸化することを特徴とする式：

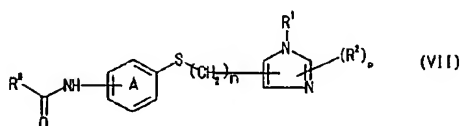
【化30】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項13】 式：

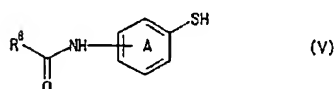
【化31】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシ基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^8$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 $-OR^{10}$  ( $R^{10}$  は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す。) を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$  は0ないし3の整数を、 $p$  は0ないし2の整数を示す。) で表される化合物またはその塩。

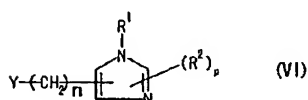
【請求項14】 式：

【化32】



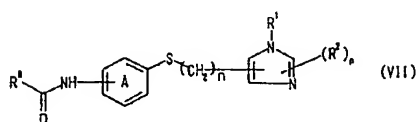
(式中、 $R^5$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 $-OR^{10}$  ( $R^{10}$  は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す。) を、環 A はハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。) で表される化合物またはその塩と式：

## 【化 3 3】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、Y はハロゲンまたは式： $-OSO^2-R^9$  (式中、 $R^9$  は低級アルキル、置換されていてもよいアリール) で表される基を、n は 0 ないし 3 の整数を、p は 0 ないし 2 の整数を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

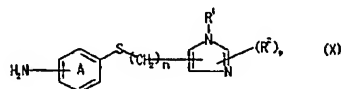
## 【化 3 4】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項15】式：

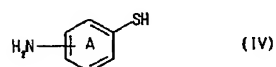
【化35】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシ基または置換されていてもよい芳香族基を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$  は0ないし3の整数を、 $p$  は0ないし2の整数を示す。) で表される化合物またはその塩。

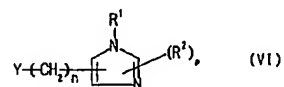
【請求項16】式：

【化36】



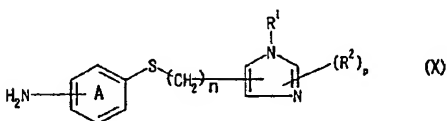
(式中、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。) で表される化合物またはその塩と式：

【化37】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  はハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族基を、 $Y$  はハロゲンまたは式： $-OSO_2-R^9$ （式中、 $R^9$  は低級アルキル、置換されていてもよいアリール）で表される基を、 $n$  は 0 ないし 3 の整数を、 $p$  は 0 ないし 2 の整数を示す。）で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

【化 3 8】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、CCR5拮抗作用を有する光学活性スルホキシド誘導体またはその塩の工業的に有利な製造法に関する。

【0002】

【従来技術】

従来、光学活性スルホキシド誘導体の製造法としては、特殊な場合を除いて、キラルカラムによる分離が一般的であるが、この方法においてはSMB (Simulated moving bed) などの特殊な装置が必要であり工業的には十分満足されるものではない。

## 【0003】

## 【発明が解決しようとする課題】

分子内にアミノ基を有する光学活性スルホキド誘導体を、ラセミ化やPummerer転位等の副反応を伴わないアシル化による、光学活性スルホキド誘導体またはその塩の工業的に有利な製造法を提供するものである。

## 【0004】

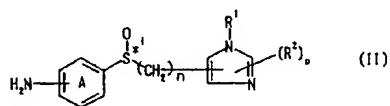
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する光学活性スルホキド誘導体またはその塩の製造法につき、鋭意検討した結果、ラセミ化やPummerer転位等の副反応を伴うことなく、工業的に有利な製造法を見出した。

すなわち本発明は、

(1) 式：

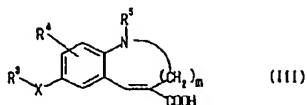
【化39】



(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族基を、 $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシ基または置換されていてもよい芳香族基を、環Aはハロゲン原子、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を、 $n$ は0ないし3の整数を示し、\*は不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物またはその塩と式：

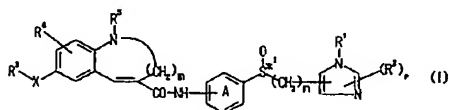


【化 4 0】



(式中、 $R^3$  は置換されていてもよい 5 または 6 員環を示し、 $R^4$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 $R^5$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいスルホニル基、エステル化またはアミド化されたカルボキシル基または置換されていてもよいアシル基を、X は結合手または直鎖部分を構成する原子数が 1 ないし 4 個である 2 価の基を示し、m は 1 ないし 5 の整数を示す。) で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする式：

【化 4 1】

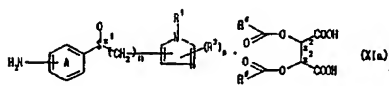


(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される光学活性化合物またはその塩の製造法、

【0 0 0 5】

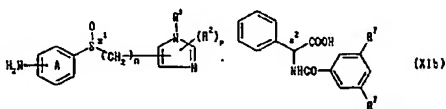
(2) 式：

【化 4 2】



(式中、 $R^6$  はメチル、フェニル、4-メチルフェニルまたは  $\alpha$ -ナールチルを示し、 $*^2$  は不斉中心を、他の記号は前記と同意義を示す。) で表される光学活性化合物または式：

【化 4 3】



(式中、 $R^7$ は水素原子、3, 5-ジクロロまたは3, 5-ジニトロを示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される光学活性化合物と式 (I I I) で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする式 (I) で表される光学活性化合物またはその塩の製造法、

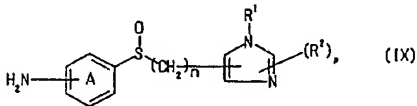
(3) 式 (I I) で表される光学活性化合物またはその塩、

(4) 式 (X I a) または式 (X I b) で表される光学活性化合物を複分解反応に付すことを特徴とする式 (I I) で表される光学活性化合物またはその塩の製造法、

(5) 式 (X I a) または式 (X I b) で表される光学活性化合物、

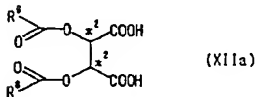
(6) 式：

【化 4 4】



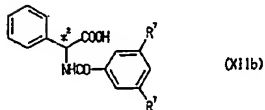
(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩を式：

【化 4 5】



(式中、各記号はは前記と同意義である。) または式：

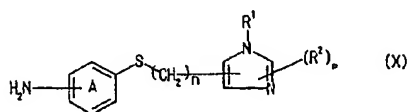
【化 4 6】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される光学活性な酸で光学分割することを特徴とする式(XI a)または式(XI b)で表される光学活性化合物の製造法、

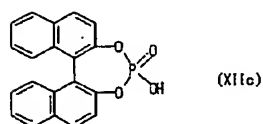
(7) 式:

【化47】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を式(XII a)または式:

【化48】



で表される軸不斉に関して光学活性な酸の存在下に酸化することを特徴とする式

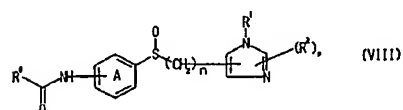
(I I) で表される光学活性化合物またはその塩の製造法、

(8) 式(I X) で表される化合物またはその塩、

【0006】

(9) 式:

【化49】



(式中、 $R^8$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 $-OR^{10}$  ( $R^{10}$  は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す。)を、その他の各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を脱保護反応に付すことを特徴とする

式 (IX) で表される化合物またはその塩の製造法、

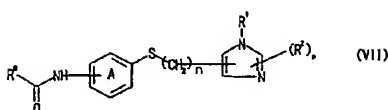
(10) 式 (X) で表される化合物またはその塩を酸化することを特徴とする式

(IX) で表される化合物またはその塩の製造法、

(11) 式 (VII) で表される化合物またはその塩、

(12) 式：

【化 50】

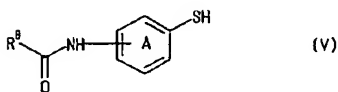


(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩を酸化することを特徴とする式 (VII) で表される化合物またはその塩の製造法、

(13) 式 (VI) で表される化合物またはその塩、

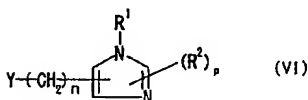
(14) 式：

【化 51】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩と式：

【化 52】



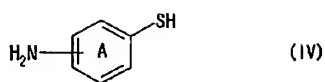
(式中、Y はハロゲンまたは式： $-\text{OSO}_2-\text{R}^9$  (式中、 $\text{R}^9$  は低級アルキル、置換されていてもよいアリール) で表される基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

(VI) で表される化合物またはその塩の製造法、

(15) 式 (X) で表される化合物またはその塩、および

(16) 式：

【化53】



(式中、環Aは前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式(VI)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式(X)で表される化合物またはその塩の製造法、に関する。

【0007】

環Aの置換基であるハロゲン原子としては、たとえばフッ素、塩素、臭素などが、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基としてはたとえばメチル、エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなどが、およびハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなどが挙げられる。

$R^1$ で示される置換されていてもよい脂肪族炭化水素基としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニルなどが挙げられる。

該置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1ないし10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルが、該置換されていてもよいアルケニルにおけるアルケニルとしては、たとえば直鎖状または分枝状で1ないし5個の二重結合を有する炭素数2ないし10のアルケニル、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどの $C_{1-10}$ アルケニル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルケニルが、該置換されていてもよいアルキニ

ルにおけるアルキニルとしては、たとえば直鎖状または分枝状で1ないし5個の二重結合を有する炭素数2ないし10のアルケニル、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどの $C_{1-10}$ アルキニル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキニルが、それぞれ挙げられる。該置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルにおける置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、置換されていてもよい水酸基(例、水酸基、 $C_{1-4}$ アルコキシなど)、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

該置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられ、該置換されていてもよいシクロアルキニルにおけるシクロアルケニルとしては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘセニル、シクロヘプデニルなどの $C_{3-7}$ シクロアルケニルなどが挙げられる。該置換されていてもよい

シクロアルキルおよび置換されていてもよいシクロアルキニルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

## 【 0 0 0 8 】

$R^1$  で示される置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5または6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$

$C_4$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

$R^1$ で示される「置換されていてもよい芳香環」の「芳香環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン原子、ハロゲン化または低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、水酸基またはシアノ基で置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、シアノ $C_{1-4}$ アルキルなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、カルボキシル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、カルバモイル $C_{1-4}$ アルキル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル $C_{1-4}$ アルキル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル $C_{1-4}$ アルキル、ピロリジノカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、ピペリジノカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、モルホリノカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、チオモルホリノカルボニル $C_{1-4}$ アルキルなど)、ハロゲン化または低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブ



トキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン(例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1または2個の低級( $C_{1-4}$ )アルキルなどが好ましく、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキルがさらに好ましい。

【0009】

$R^2$ で示される「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」および「置換されていてもよい芳香族基」は $R^1$ で示されるそれらの定義と同様である。

$R^2$ で示される置換されていてもよい水酸基における置換基としては、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1または2個のヘテロ原子を含有する飽和の5または6員複素環基など(好ましくはテトラヒドロピラニルなど)が挙げられる)；

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5)置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル

(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2ないし4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1ないし4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ；

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) ；

などの置換基が挙げられ、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環 (例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、

硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1 または 2 種のヘテロ原子 1 - 4 個を含有する 5 または 6 員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。】などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

## 【 0 0 1 0 】

$R^2$  で示される置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_{1-4}$  アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などが好ましく、上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラルキル、および (4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基とし

ては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

#### 【0011】

$R^2$ で示される置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「置換されていてもよい水酸基」における置換基と同様な置換基を1または2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも（1）置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

（2）置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる）；

（3）置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好まし

くは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2ないし4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1ないし4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および (6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ま

しい。

【0012】

$R^2$ で示される置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

$R^2$ で示される置換されていてもよいアシルとしては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙

げられる) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>)アルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

【 0 0 1 3 】

(6) 置換されていてもよい5または6員の単環の芳香族基(例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる)などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよい5または6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジC

$1-4$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

$R^2$  で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 2 ないし 10 のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニルなどが挙げられる) ;

#### 【0014】

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3 ないし 7 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフ



トキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

#### 【0015】

$R^2$ としてはとりわけ、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、ニトロ、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなど)、ハロゲン化または低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル

、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、水酸基またはシアノ基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、ヒドロキシ  $C_{1-4}$  アルキル、シアノ  $C_{1-4}$  アルキルなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、カルボキシル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、カルバモイル  $C_{1-4}$  アルキル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル  $C_{1-4}$  アルキル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル  $C_{1-4}$  アルキル、ピロリジノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、ピペリジノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、モルホリノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、チオモルホリノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキルなど)、ハロゲン化または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 $t$ -ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン (例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1 または 2 個の低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、ホルミルまたは低級 ( $C_{2-4}$ ) アルカノイルで置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5 または 6 員の環状アミノ基 (例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど) などが挙げられる。 $R^2$  としてはハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルがさらに特に好ましい。

$R^3$  で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員環基」の「5 または 6 員環」としては、ベンゼンなどの 6 員の芳香族炭化水素、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタンジエン、シクロヘキサジエンなどの 5 または 6 員の脂肪族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1 また

は2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の非芳香族複素環などから水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられるが、なかでも、「5または6員環」としては、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン（好ましくは、6員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

#### 【0016】

$R^3$ で示される「置換されていてもよい5または6員環基」の「5または6員環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

$R^3$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

$R^3$ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1ないし10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基として

は、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

#### 【0017】

$R^3$  の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されてい

もよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

$R^3$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキル；テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1または2個のヘテロ原子を含有する飽和の5または6員複素環基など（好ましくはテトラヒドロピラニルなど）が挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

【0018】

(5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル

(例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数 2 ないし 4 のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 1 ないし 4 のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などの置換基が挙げられ、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、および (7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど; 好ましくはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環 (例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子が

ら選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。】などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

#### 【0019】

$R^3$ の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

（1）置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

（2）置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

（3）置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

（4）置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などが好ましく、

上記した（1）置換されていてもよいアルキル、（2）置換されていてもよいシクロアルキル、（3）置換されていてもよいアラルキル、および（4）置換され

ていてもよいアリアルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

# 【0020】

$R^3$  の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^1$  の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1または2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも（1）置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

（2）置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる）；

（3）置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、



2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2ないし4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1ないし4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および (6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタ

ンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

# 【0021】

また、 $R^3$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

$R^3$ の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デ

シルなどのC<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub> - 7シクロアルキルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>)アルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよい5または6員の単環の芳香族基(例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる)などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよい5または6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$

1-4 アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ-C<sub>1-4</sub> アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2-4</sub> アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub> アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

【0022】

R<sup>3</sup> の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1-10</sub> アルキル、好ましくは低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3-7</sub> シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級 (C<sub>2-6</sub>) アルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフ

トキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよいアリアルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

### 【0023】

$R^3$ の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5または6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳

香族基の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

かかる $R^3$ の置換基は、1ないし4個（好ましくは、1または2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、 $R^3$ で示される「置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレン（例、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンオキシ（例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$ など）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンチオ（例、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$ など）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ など）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンジチオ（例、 $-S-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$

—S—など)、オキシ低級 ( $C_1-6$ ) アルキレンアミノ (例、 $-O-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-NH-$ など)、オキシ低級 ( $C_1-6$ ) アルキレンチオ (例、 $-O-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ など)、低級 ( $C_1-6$ ) アルキレンアミノ (例、 $-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)、低級 ( $C_1-6$ ) アルキレンジアミノ (例、 $-NH-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級 ( $C_1-6$ ) アルキレンアミノ (例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$ など)、低級 ( $C_2-6$ ) アルケニレン (例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など)、低級 ( $C_4-6$ ) アルカジエニレン (例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など) などを形成していてもよい。

## 【0024】

さらに、 $R^3$  の置換基2個が互いに結合して形成する2価の基は、 $R^3$  で示される「置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基 (ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基など) を1ないし3個有していてもよい。

$R^3$  で示される「置換されていてもよい5または6員環基」の「5または6員環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級 ( $C_1-4$ ) アルコキシ化されていてもよい低級 ( $C_1-4$ ) アルキル (例、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級 ( $C_1-4$ ) アルコキシ化されていてもよい低級 ( $C_1-4$ ) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ

メトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン(例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1または2個の低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ホルミルまたは低級( $C_{2-4}$ )アルカノイルで置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5または6員の環状アミノ基(例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど)などが挙げられる。

Xで示される「直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基」としては、例えば、 $-(CH_2)_a-$  [ $a'$ は1ないし4の整数(好ましくは1または2の整数)を示す]、 $-(CH_2)_{b'}-X^1-$  [ $b'$ は0ないし3の整数(好ましくは0または1の整数)を示し、 $X^1$ は置換されていてもよいイミノ基(例、低級( $C_{1-6}$ )アルキル、低級( $C_{3-7}$ )シクロアルキル、ホルミル、低級( $C_{2-7}$ )アルカノイル、低級( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルなどで置換されていてもよいイミノ基など)、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子(例、 $-S(O)_m-$  ( $m$ は0ないし2の整数を示す。))など)を示す]、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ などが挙げられる。これらの基が縮合環と結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、右側の結合手を介して縮合環と結合するのが好ましい。

#### 【0025】

Xとしては、結合手、 $-(CH_2)_{b'}-O-$  [ $b'$ は0, 1または2の整数(好ましくは0または1の整数)を示す]、 $-C\equiv C-$ などが好ましく、結合手がさらに好ましい。

上記 $R^4$ で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの $C_{1-6}$ アルキルなどが挙げられる。



上記  $R^4$  で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどの  $C_{1-6}$  アルコキシが挙げられる。

該「置換されていてもよい低級アルキル基」および「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

該モノ（低級アルキル）アミノおよびジ（低級アルキル）アミノが有する低級アルキルとしては、例えば、上記の  $R^4$  で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基と同様のものがあげられる。

該低級アルカノイルとしては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチル、イソブチルなどの  $C_{2-6}$  アルカノイルが挙げられる。

#### 【0026】

上記  $R^4$  で示される「ハロゲン原子」のとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

なかでも、 $R^4$  としては、置換されていてもよい低級  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子が好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基、ハロゲン原子が好ましい。

$R^5$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル、さらに好ましくは低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる）；

(3) アルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-

ヘキセニルなどの炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2ないし10のアルキニル、好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルキニルなどが挙げられる) ;

(6) アラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$  アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(7) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) ;

(8) シクロアルキル-アルキル (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチルなどの $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$  アルキルなどが挙げられる) ;

などが挙げられ、上記した(1) アルキル、(2) シクロアルキル、(3) アルケニル、(4) シクロアルケニル、(5) アルキニル、(6) アラルキル、(7) アリールおよび(8) シクロアルキル-アルキルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_{1-4}$  アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-$

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-など)、置換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)が-SO<sub>2</sub>-に結合して形成される基など)、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

## 【0027】

R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、芳香族複素環または非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基などが挙げられる。該芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環などが挙げられ、該非芳香族複素環としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジオキサラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の非芳香族複素環および前記芳香族複素環の一部または全部の結合が飽和の結合である非芳香族複素環など(好ましくは、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環)が挙げられる。

R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよいスルホニル基」の置換基としては、R<sup>3</sup>の置換基として述べた置換されていてもよいチオール基における置換基と同様なものが挙げられる。

$R^5$ で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、 $R^3$ の置換基として述べたでそれらと同様なものが挙げられる。

$R^5$ の好ましい態様としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、ホルミル、 $C_{2-5}$ アルカノイルなどがより好ましく、 $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル、 $C_{2-5}$ アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、プロピルまたはイソブチルが好ましい。

Yで示されるハロゲンとしては、たとえば、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。Yで示される $-OSO_2-R^9$ において $R^9$ で示される低級アルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなど $C_{1-6}$ アルキルが挙げられる。 $R^9$ で示される置換されていてもよいアリールにおけるアリールとしては、たとえばフェニル、ナフチルなどが挙げられ、置換されていてもよいアリールにおける置換基としては、たとえば $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素等）、ニトロ基、シアノ基などが挙げられる。式 $-OSO_2-R^9$ で示される基の好ましい例としては、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

#### 【0028】

mは1ないし5の整数であるが、2ないし4が好ましい。

nは0ないし3の整数であるが、0または1が好ましい。

\*<sup>1</sup>および\*<sup>2</sup>はそれぞれ\*<sup>1</sup>または\*<sup>2</sup>の付された原子が不斉原子であることを意味する。

$R^6$ はメチル、フェニル、4-メチルフェニルまたは $\alpha$ -ナフチルを示す。 $R^7$

は塩素原子またはニトロ基を示す。

$R^8$  で示される置換されていてもよい低級アルキル基における低級アルキルとしては例えば、メチル、エチル、プロピルなどの  $C_{1-4}$  アルキルなどが、置換されていてもよい低級アルキル基における低級アルキル基の置換基としては例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

$R^8$  で示される置換されていてもよいアリール基におけるアリール基としては、たとえばフェニル、ナフチルなど炭素数 6 ないし 10 のものが挙げられ、置換されていてもよいアリール基におけるアリール基の置換基としては、たとえばハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

$R^8$  で示される置換されていてもよいアラルキル基におけるアラルキル基としては、たとえばベンジル、フェネチルなど炭素数 7 ないし 10 のものがあげられ、置換されていてもよいアラルキル基におけるアラルキル基の置換基としては、たとえばハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

$R^8$  で示される  $-OR^{10}$  中、 $R^{10}$  で示される置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基としては、 $R^8$  で示される置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基と同様なものがそれぞれ挙げられる。

【0029】

つぎに本発明の各反応工程について説明する。

なお、以下において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI a) および (XI b) で表される化合物は塩を形成することができる。該塩としては、例えば

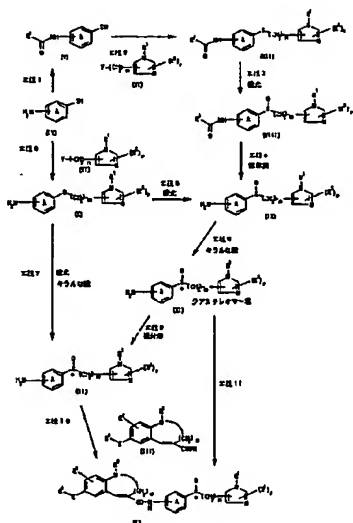
無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

以下、式 (I) で表される化合物およびその塩を単に化合物 (I) という。同様に、式 (II) で表される化合物、式 (III) で表される化合物、式 (IV) で表される化合物、式 (V) で表される化合物、式 (VI) で表される化合物、式 (VII) で表される化合物、式 (VIII) で表される化合物、式 (IX) で表される化合物、式 (X) で表される化合物、式 (XI a) で表される化合物および式 (XI b) で表される化合物はそれらの塩を含めそれぞれ単に化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI a) および (XI b) という。また式 (XII a) で表される化合物、式 (XII b) で表される化合物および式 (XII c) で表される化合物をそれぞれ単に化合物 (XII a)、化合物 (XII b) および化合物 (XII c) ということもある。

これらの化合物は、各工程において反応後、通常分離生成手段により、単離することができるが、単離することなくつぎの反応に供してもよい。

【化 5 4】



【0030】

## 工程 1

化合物(IV)とたとえばアシル化剤(例、酸クロリド、酸ブロミド、混合酸無水物、活性エステルなど)とを反応させることにより化合物(V)を製造することができる。この反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としてはたとえば芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、エーテル類(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなど)、エステル類(例、酢酸エチルなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、ケトン類(例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等)、第三級アミン類(例、ピリジンなど)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなど)など、およびこれらの混合溶媒があげられる。アシル化剤の使用量は化合物(IV)に対し1~5モル当量程度が好ましい。また、本反応は塩基の存在下に反応を行ってもよ

い。このような塩基としては、アルカリ金属塩（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等）、アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（DBU）、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン（DABCO）等）、芳香族アミン類（例、N, N-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジエチルアミノピリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、キノリン等）等が挙げられる。本反応は通常-20℃～200℃、好ましくは約-10℃～150℃で行われる。

## 工程2

化合物（V）と化合物（VI）とを反応させることにより化合物（VII）を製造することができる。反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては例えば芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタンなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec.-ブタノール、tert.-ブタノールなど）、エステル類（例、酢酸エチルなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）、ケトン類（例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等）、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N-メチルピロリドン（NMP）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなど）、水およびこれらの混合溶媒があげられる。本反応は塩基の存在下に反応を行ってもよい。このような塩基としては、アルカリ金属塩（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等）、金属水素化物（例、水素化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウムなど）、アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（DBU）、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン（DABCO）等）、芳香族アミン



類（例、N, N-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジエチルアミノピリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、キノリン等）等が挙げられる。化合物（V I）の使用量は化合物（V）に対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量である。また、塩基の使用量は化合物（V）に対して1～5モル当量程度が好ましい。本反応は通常-20℃～200℃、好ましくは約-10℃～150℃で行われる。

## 【0031】

## 工程3

化合物（V I I）を酸化することにより化合物（V I I I）を製造することができる。反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては例えば炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタンなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec.-ブタノール、tert.-ブタノールなど）、エステル類（例、酢酸エチルなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）、ケトン類（例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等）、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N-メチルピロリドン（NMP）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなど）、有機カルボン酸類（例、ギ酸、酢酸など）およびこれらの混合溶媒があげられる。用いる酸化剤としては、例えば、過酸化水素、過ギ酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸等の有機過酸類、クメンハイドロパーオキシド、N-ブロモアセトアミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-クロロこはく酸イミド等のN-ハロカルボン酸アミド類、次亜塩素酸tert.-ブチル、二酸化マンガン、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム等の過ヨウ酸塩類が用いられる。また、本反応は酸触媒の存在下に行ってもよい。このような酸触媒としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸等の鉱酸類が用いられる。また、金属触媒としては例えば、酸化バナジウム、

酸化バナジウムアセチルアセテート、酸化マンガン、塩化モリブデン、塩化タングステンなどが用いられる。酸化剤の使用量は反応条件によって異なるが、通常、化合物(VII)に対して、1~100モル当量、好ましくは1~20モル当量である。反応温度は、-50~200℃、好ましくは-30~150℃である。酸または金属触媒の使用量はVIIに対して1/1000~100モル当量、好ましくは1/500~50モル当量である。

## 【0032】

## 工程4

化合物(VIII)を脱保護反応に付すことにより化合物(IX)を製造することができる。脱保護の手段としては加水分解、加水素分解などが挙げられる。加水分解は通常溶媒中、酸または塩基の存在下に行われる。該溶媒としては例えばエーテル類(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec.-ブタノール、tert.-ブタノールなど)、ケトン類(例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等)、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、およびこれらの混合溶媒があげられる。酸を用いる場合は、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸等の鉱酸類が挙げられる。塩基を用いる場合は、アルカリ金属塩(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)が挙げられる。酸または塩基の使用量は、化合物(VIII)に対して0.01~200モル当量、好ましくは0.1~100モル当量である。反応温度は-20~200℃、好ましくは-10~100℃である。

加水素分解反応は通常溶媒中、触媒の存在下に行われる。該溶媒としては例えば、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、エーテル類(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなど)、エステル類(例、酢酸エチルなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、第三級

アミン類（例、ピリジンなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec.-ブタノール、tert.-ブタノールなど）、ケトン類（例、アセトン、2-ブタノン（MEK）、メチルイソブチルケトン（MIBK）など）N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N-メチルピロリドン（NMP）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなど）など、水およびこれらの混合溶媒などが用いられる。触媒としては、例えば、塩化パラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭素などのパラジウム類、酸化白金、白金黒、白金炭素などの白金類、ロジウム炭素などのロジウム類、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどが用いられる。水素源としては、水素、ギ酸、ギ酸アンモニウム、イソプロピルアルコールなどが用いられる。反応温度は $-70 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。反応圧力は $0 \sim 10\text{MPa}$ 好ましくは $0 \sim 5\text{MPa}$ である。触媒の使用量はV I I Iに対して $1/10000 \sim 100$ モル当量、好ましくは $1/1000 \sim 50$ モル当量である。本加水素分解反応は必要により酸または塩基を加えてもよい。該酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸等の鉱酸類など、塩基としては、アルカリ金属塩（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等）、アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）等）、芳香族アミン類（例、N,N-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジエチルアミノピリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、キノリン等）などが用いられる。

## 【0033】

## 工程5

化合物（I X）と式（X I I a）または（X I I b）で表される光学活性な酸を用いて、ジアステレオマー塩として光学分割する。ジアステレオマー塩の製造工程では、反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては例えばベンゼン、ト

ルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec.-ブタノール、tert.-ブタノール等のアルコール類、酢酸エチル、アセトニトリル、ケトン類(例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等)、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、水、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒があげられる。用いられる酸性光学分割剤としては、例えば、酒石酸およびその誘導体[ジアシル酒石酸(ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジ-p-トルオイル酒石酸、ジ-1-ナフトイル酒石酸等)等]、アミノ酸(ピログルタル酸、アスパラギン酸、 $\alpha$ -フェニルグリシン等)およびその誘導体[N-アシルアミノ酸(N-アセチルロイシン、N-アセチルバリン、N-(3,5-ジニトロ)ベンゾイルフェニルグリシン等)、環状リン酸誘導体(2,2'-(1,1'-ビナフチル)リン酸、4-フェニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド等)等の(+ )あるいは(-)-リン酸類が挙げられる。用いる光学分割剤は、好ましくはジベンゾイル酒石酸、ジ-p-トルオイル酒石酸、ジ-1-ナフトイル酒石酸、N-(3,5-ジニトロ)ベンゾイルフェニルグリシンでありその使用量は、化合物(I X)に対して0.1~10モル当量、好ましくは0.5~5モル当量である。反応温度は-20~200℃、好ましくは-10~100℃である。

#### 工程 6

化合物(I V)と化合物(V I)と反応させることにより化合物(X)を製造することができる。本反応は工程2と同様の反応条件を採用することができる。

【0034】

#### 工程 7

化合物(X)から化合物(I I)へ導く反応は、化合物(X)に式(X I I a)または式(X I I c)で表される光学活性な酸の存在下に酸化剤を反応させることにより行われる。この反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては例え

ばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec.-ブタノール、tert.-ブタノール等のアルコール類、酢酸エチル、アセトニトリル、ケトン類 (例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等)、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチルピロリドン (NMP)、水、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、有機カルボン酸類 (例、ギ酸、酢酸など) およびこれらの混合溶媒があげられる。用いる酸化剤としては、例えば、過酸化水素、過ギ酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸等の有機過酸類、クメンハイドロパーオキシド、N-ブromoアセトアミド、N-ブromoこはく酸イミド、N-クロロこはく酸イミド等のN-ハロカルボン酸アミド類、次亜塩素酸tert.-ブチル、二酸化マンガン、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム等の過ヨウ酸塩類が用いられる。また、本反応は酸触媒の存在下に行ってもよい。該酸触媒としては、酒石酸誘導体 [ジアシル酒石酸 (ジベンゾイル酒石酸、ジ-p-トルオイル酒石酸、ジ-1-ナフトイル酒石酸等) 等]、環状リン酸誘導体 (2,2'-(1,1'-ビナフチル)リン酸、4-フェニル-2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド等) 等の (+) あるいは (-)-リン酸類が挙げられる。好ましくはジベンゾイル酒石酸、ジ-p-トルオイル酒石酸、ジ-1-ナフトイル酒石酸、2,2'-(1,1'-ビナフチル)リン酸が用いられる。光学活性な酸の使用量は、化合物 (X) 1 モルに対して、0.5~10 モル当量、好ましくは0.5~5 モル当量である。酸化剤の使用量は、化合物 (X) 1 モルに対して、1~100 モル当量、好ましくは1~50 モル当量である。また、酸の使用量は化合物 (X) 1 モルに対して、0.1~10 モル当量、好ましくは0.5~5 モル当量である。反応温度は-50~200℃、好ましくは-30~50℃である。

#### 工程 8

化合物 (X) を酸化することにより化合物 (IX) を製造する。本反応は工程

3と同様の反応条件を採用することができる。

## 【0035】

## 工程9

化合物(XI)の複分解反応は適宜の溶媒中、酸または塩基と接触させることにより行われる。該溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec.-ブタノール、tert.-ブタノール等のアルコール類、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ケトン類(例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、水、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒があげられる。該酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸等の鉱酸類など、塩基としては、アルカリ金属塩(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等)、芳香族アミン類(例、N,N-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジエチルアミノピリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、キノリン等)などが用いられる。反応温度は-30~150℃好ましくは-10~100℃である。酸または塩基の使用量は(XI)1モルに対して、1~200モル当量、好ましくは1~100当量である。

## 【0036】

## 工程10

化合物(II)と化合物(III)またはその反応性誘導体とを反応させることにより化合物(I)を製造することができる。本反応は通常、溶媒中で行われるが反応を阻害しない限りいかなる溶媒を用いてもよく、例えばベンゼン、トルエン

、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸エチル、アセトニトリル、ケトン類(例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン、メチルイソブチルケトン等)、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよびこれらの混合溶媒があげられる。該反応性誘導体は、式(III)で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体を意味する。該反応性誘導体としては例えば酸クロリド、酸ブロミド、混合酸無水物、活性エステル等ペプチドの分野でよく知られているものがそのまま当てはめられる。また、これら反応性誘導体を使用する場合には、塩基の存在下に反応を行ってもよい。このような塩基としては、アルカリ金属塩(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)等)、芳香族アミン類(例、N,N-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジエチルアミノピリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、キノリン等)等が挙げられる。これら塩基の使用量は化合物(III)またはその反応性誘導体に対して1~5モル当量程度が好ましい。

また、化合物(III)またはその反応性誘導体の使用量は化合物(II)に対し1~5モル当量程度が好ましい。本反応は通常-20℃~150℃、好ましくは約-10℃~100℃で行われる。反応時間は1~100時間程度である。

なお、この反応において原料として用いる化合物(III)はWO01-17947(特願2001-151741対応)に記載の方法に準じて製造することができる。

【0037】

#### 【発明の実施の形態】

以下に実施例、参考例、実験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本

発明はこれに限定されるものではない。

【0038】

【実施例】

参考例 1

1-イソブチルピペリジン-2-オン

水酸化カリウム (482 g) のトルエン (700 ml) 懸濁液に、50℃以下で 2-ピペリドン (181 g) のトルエン (100 ml) 溶液を滴下した。ついで、テトラブチルアンモニウムブロマイド (5.88 g) を添加し、イソブチルプロミド (500 g) のトルエン (100 ml) 溶液を滴下した。50～60℃で3時間攪拌後、室温まで放冷した。水 (500 ml) を加え、氷冷下濃塩酸 (460 ml) で中和し (pH 8)、分液した。水層をトルエン (450 ml) で再抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残留物を減圧蒸留し b.p. 8 mmHg 98℃の留分を集め無色油状物として標題化合物を得た (235 g、収率 83.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.86 (6H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.73–1.78 (4H, m), 1.85–2.05 (1H, m), 2.34–2.38 (2H, m), 3.16 (2H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.20–3.25 (2H, m)。

参考例 2

8-ブロモ-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸

1-イソブチルピペリジン-2-オン (10 g) にメタンスルホン酸 (16.7 ml) 及び水 (35 ml) を加え、還流下 24 時間攪拌した。50℃に冷却し、炭酸ナトリウム (13.7 g) を加えて中和した溶液を、2-フルオロ-5-ブロモベンズアルデヒド (8.2 g)、炭酸ナトリウム (11.1 g)、DMSO (65 ml) の混合物中に 110～115℃でゆっくり滴下し、加熱還流下 4 時間攪拌した。50℃に冷却後、水 (30 ml) およびトルエン (40 ml) を加え、6N 塩酸で pH 3.5 に調整した。トルエン層を分取し、水層はトルエン (40 ml) で再抽出した。有機層を合わせて 10% 食塩水、水で洗浄した。溶媒



を留去し、茶色油状物として5-[(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル) (イソブチル) アミノ] ペンタン酸を得た。これをジメチルホルムアミド(24.6 ml)に溶解後、炭酸カリウム(56.7 g)を加え、ヨウ化メチル(3 ml)を滴下した。室温下4時間攪拌後炭酸ジメチル(49.2 ml)を加え、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(15.6 g)を滴下後60℃で1.5時間攪拌した。水を加え、トルエンで抽出した。有機層は10%食塩水ついで水で洗浄した。溶媒を留去し、茶色油状物として8-ブロモ-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチルを得た。

## 【0039】

8-ブロモ-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチルのテトラヒドロフラン-メタノール(2:1, 45 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(40 ml)を加え、60℃で2.5時間攪拌した。室温まで放冷後濃塩酸でpH3.5に調整し、トルエンで抽出した。有機層を水で洗浄後、活性炭0.8 gを加え10分攪拌した。活性炭をろ去した後溶媒を留去した。残留物を60℃でメタノール(24 ml)に溶解し、水(6 ml)を滴下後室温下1時間攪拌して結晶化させた。結晶をろ取し、メタノール-水(5:2)で洗浄した。ついでメタノール(24 ml)に加熱還流下溶解後、同温度で水(4.8 ml)を滴下した。室温下1時間攪拌して結晶化させた。結晶をろ取し、メタノール-水(5:1)で洗浄した。40℃で減圧乾燥して黄色粉末として標題化合物を得た(6.2 g、収率45%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.97 (6H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.43-1.47 (2H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 3.00 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.40-3.50 (2H, m), 6.63 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.15-7.30 (2H, m), 7.83 (1H, s).

元素分析値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$ として

計算値: C, 56.82; H, 5.96; N, 4.14; Br, 23.62

実測値: C, 56.63; H, 5.88; N, 3.92; Br, 23.41

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1664, 1604, 1494

mp 153.3~154.0°C

### 参考例 3

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、マグネシウム (1.3 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、加熱還流下 4-(2-ブトキシエトキシ) ブロムベンゼン (14.2 g) の THF (30 ml) 溶液の 1/3 量をゆっくり滴下した。反応が開始したことを確認後、残りの 2/3 量をゆっくり滴下し還流下 1 時間攪拌した。ついで -10°C 以下を保ちながらホウ酸トリメチル (5.7 ml) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。室温まで昇温後酢酸パラジウム (20 mg) およびトリフェニルホスフィン (93 mg) を加え、30 分攪拌した。8-ブromo-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (10 g)、リン酸三カリウム (39.3 g) および蒸留水 (80 ml) を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。放冷後水 (100 ml) を加え、氷冷下 6N 塩酸で pH 3 に調整し分液した。水層はさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、活性炭 (1 g) およびトリブチルホスフィン (1 ml) を加え室温下 20 分攪拌した。活性炭をろ去した後溶媒を留去した。残留物にイソプロピルエーテル (50 ml) を加えて 60°C で溶解し室温下 2 時間、氷冷下 1 時間攪拌後結晶をろ取した (12.6 g)。これをイソプロパノール (55 ml) に 60°C で溶解後、活性炭 1 g を加えて 20 分攪拌した。活性炭を熱時ろ過して除去後、60°C で 30 分、室温下 1 時間、氷冷下 1 時間攪拌後結晶をろ取した。冷イソプロパノール (10 ml) で洗浄後 40°C で減圧乾燥し、黄色粉末として標題化合物を得た (5.30 g、収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.00 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.35-1.65 (6H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 3.08 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 3.45-3.75 (4H, m),

3.80-3.85 (2H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 6.83 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.01 (1H, s).

元素分析値:  $C_{28}H_{37}NO_4$  として

計算値: C, 74.47; H, 8.26; N, 3.10

実測値: C, 74.53; H, 8.51; N, 3.03

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1666, 1604, 1494

mp 119.6~120.1°C

【0040】

#### 参考例4

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、マグネシウム (650 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリメチルシリルクロリド (0.07 ml) を加えて室温で10分撹拌した。ついで4-(2-ブトキシエトキシ)ブロムベンゼン (7.08 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液の1/3量を滴下した。徐々に昇温し (23°C→32°C)、約30分で着色が見られ反応が開始したことを確認後、残りの2/3量をゆっくり滴下し、滴下後45°C~50°Cで0.5時間撹拌した。室温まで放冷後、-10°C以下を保ちながらホウ酸トリメチル (2.9 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下し、1時間撹拌した。室温まで昇温後酢酸パラジウム (10 mg) およびトリフェニルホスフィン (47 mg) を加え、30分撹拌した。8-ブロモ-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (5 g)、リン酸三カリウム (19.63 g) および蒸留水 (40 ml) を加え、加熱還流下2時間撹拌した。放冷後、水 (50 ml) を加え6N塩酸でpH3とし、分液した。水層は酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、活性炭 (0.5 g) およびトリブチルホスフィン (0.5 ml) を加え室温下20分撹拌した。活性炭をろ去した後溶媒を留去した。残留物にイソプロピルエーテル (25 ml) を加

えて60℃に加熱し徐々に室温にもどし室温で2時間、氷冷下1時間攪拌後、結晶をろ取した。冷イソプロピルエーテル(10ml)で洗浄した(6.0g)。これをイソプロパノール(60ml)に60℃で溶解後、活性炭0.5gを加えて20分攪拌した。活性炭をろ去した後溶媒を留去した。残留物にイソプロパノール(30ml)を加えて60℃で溶解後、室温下3時間、氷冷下1時間攪拌後結晶をろ取した。冷イソプロパノール(10ml)で洗浄後40℃で減圧乾燥し、黄色粉末として標題化合物を得た(5.38g、収率80.5%)。

#### 参考例5

1-イソブチルピロリジン-2-オン  
2-ピロリドン(60g)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に、水酸化カリウム(59.3g)およびテトラブチルアンモニウムブロマイド(2.5g)を添加し、イソブチルブロマイド(144.9g)を50℃以下で滴下した。50~60℃で3時間攪拌後、室温まで放冷後、不溶物をろ去しトルエン(300ml)で洗浄した。ろ液を飽和食塩水(150ml)で洗浄後、溶媒を留去した。残留物を減圧蒸留しbp 3 mmHg 97~102℃の留分を集めて無色油状物として標題化合物(73g、収率73%)を得た。

【0041】

#### 参考例6

7-ブロモ-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸

1-イソブチルピロリジン-2-オン(28g)に水(66ml)およびメタンスルホン酸(26ml)を加え、還流下24時間攪拌した。放冷後水(30ml)および炭酸ナトリウム(84.8g)を加え(激しく発泡する)、1時間攪拌した。反応溶液にジメチルスルホキシド(30ml)を加え、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(12.2g)のジメチルスルホキシド(66ml)溶液を滴下した。滴下終了後9時間加熱還流した。放冷後、6N塩酸でpH3に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層は20%食塩水で洗浄後、1N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)で逆抽出した。水層を6N塩酸でpH3に調整し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し茶色油状物として4-[ (4-ブロモ-2

ーホルミルフェニル) (イソブチル) アミノ] ブタン酸を得た。これのジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、炭酸カリウム (9.12 g) を加え、ヨウ化メチル (10.22 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下した。室温下1時間攪拌後、炭酸ジメチル (120 ml) を加え、28%ナトリウムメトキシド (27.8 g) を滴下後60℃で1時間攪拌した。氷冷下2N塩酸 (100 ml) でpH3とした。次いで6N水酸化ナトリウム水溶液で (pH6.5) とし、溶媒を留去した。残渣をトルエンで抽出した。トルエン層を1N水酸化ナトリウム水溶液、2%食塩水、水で順次洗浄し、溶媒を留去して7-ブromo-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチルを茶色油状物として得た。

本油状物のテトラヒドロフラン-メタノール (1:1、190 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (120 ml) を加え、50℃で1.5時間攪拌した。溶媒を約半量まで留去後、トルエンで洗浄した。水層を6N塩酸でpH3に調整後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は2%食塩水で洗浄後溶媒を留去し、茶色油状物を得た。油状物をメタノール (120 ml) に溶解し、活性炭 (1.2 g) を加え、60℃で20分攪拌した。活性炭をろ去した後溶媒を留去した。残留物を60℃でメタノール (45 ml) に溶解し、水 (9 ml) を加えて結晶を晶出させた。室温下8時間、氷冷下1時間攪拌した。結晶をろ取し、冷メタノール-水 (1:1、30 ml) で洗浄した。40℃で減圧乾燥し、標題化合物を得た (10.13 g、収率、52.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.91 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.90-2.25 (1H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.12 (2H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.20-3.30 (2H, m), 6.72 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.70 (1H, s).

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Br}$  として

計算値: C, 55.57; H, 5.60; N, 4.32; Br, 24.65

実測値: C, 55.52; H, 5.59; N, 4.13; Br, 24.39

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1677, 1614, 1490

mp 144.8~145.5℃

【0042】

参考例 7

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、マグネシウム (2.25 g) のテトラヒドロフラン (140 ml) 溶液を加熱還流し、4-(2-ブトキシエトキシ)ブロモベンゼン (24.6 g) の THF (40 ml) 溶液の 1/3 量をゆっくり滴下した。反応が開始したことを確認後 (反応溶液が濁る)、残りの 2/3 量をゆっくり滴下し還流下 1 時間攪拌した。室温まで放冷した後、-10℃以下を保ちながらホウ酸トリメチル (10 ml) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。室温まで昇温後酢酸パラジウム (27 mg) およびトリフェニルホスフィン (126 mg) を加え、30 分攪拌した。7-ブロモ-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (19.45 g)、リン酸三カリウム (79.6 g) および蒸留水 (100 ml) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。放冷後、水 (150 ml) を加え 6N 塩酸 (150 ml) で pH 3 とし、分液した。水層をトルエン 140 ml で抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、1N 塩酸、20% 食塩水で順次洗浄した。有機層に活性炭 (2 g) およびトリブチルホスフィン (2 ml) を加え、室温下 20 分攪拌した。活性炭をろ去した後溶媒を留去した。残留物にイソプロピルエーテル (80 ml) を加えて加熱した。室温下 1 時間、氷冷下 1 時間攪拌後、結晶をろ取した。イソプロピルエーテル (30 ml) で洗浄した後、40℃で減圧乾燥し、黄色結晶を得た (23.72 g、90.3%)。この結晶 2 g を加熱還流下イソプロパノール (10 ml) に溶解し、トリブチルホスフィン (0.2 ml) を加え、室温下 2 時間、氷冷下 1 時間攪拌した。結晶をろ取して冷イソプロパノール (5 ml) で洗浄後、40℃で減圧乾燥し、黄色結晶として純粋な標題化合物を得た (1.92 g、収率、96.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.90-1.10 (9H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2

. 00-2. 15 (1H, m), 2. 85-2. 90 (2H, m), 3. 20 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 3. 30-3. 35 (2H, m), 3. 58 (2H, d,  $J=6.7$  Hz), 3. 80-3. 85 (2H, m), 4. 15-4. 20 (2H, m), 6. 92 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7. 01 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7. 40-7. 55 (4H, m), 7. 91 (1H, s).

元素分析値:  $C_{27}H_{35}NO_4$  として

計算値: C, 74. 11; H, 8. 06; N, 3. 20

実測値: C, 74. 18; H, 8. 33; N, 2. 95

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1668, 1608, 1500

mp 126. 4~127. 0°C

【0043】

#### 参考例8

##### 1-プロピルピペリジン-2-オン

トルエン (750 ml) に水酸化カリウム (254 g) 次いで臭化テトラブチルアンモニウム (4. 87 g) を加えた混合物に、50~60°C で2-ピペリドン (150 g) のトルエン (150 ml) 溶液をゆっくり滴下した。同温度で1時間攪拌した。同温度で臭化プロピル (371 g) を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、30°C 以下を保ちつつ水 (450 ml) を加えた。48%臭化水素酸を滴下し pH 7. 2 に調整した後、有機層を分取した。水層はトルエン (450 ml) で抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮し、残留物を減圧蒸留し bp 6 mmHg 91~93°C の留分を集め、標題化合物を無色油状物として得た (169. 3 g、収率79%)。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 0. 88 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1. 48-1. 61 (2H, m), 1. 74-2. 00 (4H, m), 2. 33-2. 38 (2H, m), 3. 22-3. 33 (4H, m)。

#### 参考例9

8-ブロモ-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸

1-プロピルピペリジン-2-オン (55.6 g) を4 N水酸化ナトリウム (197 ml) に加え、4時間還流した。室温に冷却し濃塩酸を加えpH 6.1に調整した。炭酸ナトリウム (83.5 g)、水 (255 ml)、ジメチルスルホキシド (520 ml)、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (40 g) を加えた。5時間還流した後、50℃に冷却し6 N塩酸でpH 3.1に調整した。室温に冷却後酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ5%食塩水で洗浄した。5%炭酸ナトリウム水溶液 (440 ml) で逆抽出した。水層を6 N塩酸でpH 3.3にした後、トルエン (400 ml) とテトラヒドロフラン (150 ml) 混液で抽出した。有機層を5%食塩水、水で順次洗浄後溶媒を留去し、褐色油状物として5-[(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル) (プロピル) アミノ] 吉草酸を得た。得られた5-[(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル) (プロピル) アミノ] 吉草酸をジメチルホルムアミド (120 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (30 g) を加え、さらにより化メチル (33.6 g) を加えた。室温で2時間攪拌した。炭酸ジメチル (240 ml) を加え、ついで28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (91.2 g) を滴下し、60℃で1時間攪拌した。室温に冷却し水 (400 ml) を滴下し、トルエンで抽出した。抽出液は5%食塩水で洗浄後減圧濃縮し、油状物として8-ブロモ-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチルを得た。得られた8-ブロモ-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチルをテトラヒドロフラン (100 ml)、メタノール (100 ml) 混液に溶解させた。2 N水酸化ナトリウム (197 ml) を加え1時間還流した。室温に冷却後、6 N塩酸を加えpH 3.2に調整した。酢酸エチルで抽出し、抽出液は5%食塩水で洗浄した。活性炭2 gを加え30分攪拌後ろ過し、酢酸エチル80 mlで洗浄した。ろ液を合わせて減圧濃縮し、得られた結晶にメタノール (90 ml) を加えた。30分間還流後室温で1時間ついで氷冷2時間攪拌した。得られた結晶をろ取り標題化合物を得た (29.76 g、収率47%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 0.96 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 2.53 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.12 (2H, t,  $J=7.9$  Hz)



z), 3.44 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 6.56-6.60 (1H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.81 (1H, s)。

【0044】

参考例10

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸  
アルゴン気流下、マグネシウム (675 mg) をテトラヒドロフラン (50 ml) に加えた。還流下1-ブロモ-4-(2-ブトキシエトキシ)ベンゼン (7.37 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液をゆっくり滴下し、1時間還流した。-15~-10℃でホウ酸トリメチル (2.79 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下した後、同温度で30分攪拌した。室温に昇温し酢酸パラジウム (13 mg) ついでトリフェニルホスフィン (63 mg) を加えた。室温30分攪拌後、8-ブロモ-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (5.0 g)、リン酸カリウム (20.5 g)、蒸留水 (40 ml) を順次加えた。2時間30分環流、攪拌した。酢酸パラジウム (13 mg)、トリフェニルホスフィン (63 mg) を反応液に加え、引き続き50分間還流した。室温に冷却し水 (40 ml) を加えた。氷冷下、6N塩酸を滴下しpH3.3に調整した。有機層を分液し、水層はトルエンで抽出した。有機層を合わせ水、1規定水酸化ナトリウムで洗浄した。有機層に0.3N塩酸 (120 ml) を加え、さらに酢酸エチル追加後不溶物をろ過し、ろ液を分液した。有機層を水で洗浄した後、トリブチルホスフィン (0.5 ml) ついで活性炭 (250 mg) 加え室温で30分攪拌した。ろ過し酢酸エチルで洗浄し減圧濃縮した。得られた結晶に酢酸エチル (25 ml) 加え還流しながら攪拌した。ついで氷冷下に1時間攪拌し得られた結晶をろ過し氷冷した酢酸エチル (10 ml) で洗浄し、標題化合物を帯赤黄色結晶として得た (5.63 g、収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 0.90-1.01 (6H, m), 1.35-1.72 (8H, m), 2.57 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 3.19 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.48-3.57 (4H, m),

3. 80 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 4. 15 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 6. 76 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 6. 95 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 32-7. 45 (4H, m), 8. 00 (1H, s)。

【0045】

#### 実施例1

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]チオ}フェニル)アセトアミド

トリエチルアミン (27. 9 ml) を、0~10℃で4-アミノベンゼンチオール (12. 5 g) のTHF (180 ml) 溶液に滴下した。続いて、トリフルオロ酢酸無水物 (28. 2 ml) を、0~10℃で滴下し、同温度で0. 5時間攪拌した。反応液に市水 (30 ml) を加え、室温で0. 5時間攪拌した。20 w/w%食塩水 (30 ml) を加えて、分液した。水層を酢酸エチル (180 ml) で抽出し、有機層をあわせ、市水 (30 ml) を加えた。これに炭酸水素ナトリウムを加え、約pH9に調製した。分液後、有機層を市水 (30 ml) で洗浄後、有機層を濃縮した。析出した結晶にn-ヘキサン (120 ml) を加え、室温で17時間攪拌後、結晶をろ取し、結晶をn-ヘキサン (20 ml) で洗浄した。結晶を減圧乾燥して、白色結晶の2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メルカプトフェニル)アセトアミド (26. 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 3. 45 (1H, s), 7. 18 (2H, d,  $J=9.4$  Hz), 7. 51 (2H, d,  $J=9.4$  Hz), 9. 97 (1H, brs)

窒素雰囲気下、トリエチルアミン (29. 0 ml) を、氷冷しながら0~10℃で上記で得られた2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メルカプトフェニル)アセトアミド (24. 8 g) のメタノール (99 ml) 溶液に滴下した。続いて、5-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩 (20. 4 g) の蒸留水 (21 ml) 溶液を0~20℃で滴下し、20~30℃で0. 5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml) を加え分液し、続いて7 w/w%炭酸水素ナトリウム水 (50 ml)、市水 (50 ml) で洗浄した後、有機層を濃縮した。析出した結晶にIPE (250 ml) を加え加熱還流下で0. 5時

間攪拌後、室温に放冷して3時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、結晶をIPE (20 ml) で洗浄した。結晶を減圧乾燥して、白色結晶の標題化合物 (23.8 g、4-アミノベンゼンチオール量より計算して収率73%) を得た。

融点 82-84℃

元素分析 ( $C_{15}H_{16}N_3OSF_3 \cdot 0.5H_2O$  として)

計算値 C; 51.13, H; 4.86, N; 11.92

実測値 C; 51.41, H; 4.55, N; 11.75

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.67 (1H, br s), 1.82-1.94 (2H, m), 3.77 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.99 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.96-7.31 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.51-7.59 (2H, m)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1704, 1504, 1247, 1195, 1160, 1145, 1108

【0046】

## 実施例2

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]チオ}フェニル)アセトアミド (one-pot 反応)

窒素雰囲気下、トリエチルアミン (27.9 ml) を、0~10℃で4-アミノベンゼンチオール (12.5 g) のTHF (180 ml) 溶液に滴下した。続いて、トリフルオロ酢酸無水物 (28.2 ml) を、0~10℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応液に市水 (30 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。0~10℃で、トリエチルアミン (41.8 ml) を滴下した。続いて、5-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩 (19.5 g) の蒸留水 (19 ml) 溶液を0~20℃で滴下し、同条件で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (120 ml) を加え分液し、続いて7w/w%炭酸水素ナトリウム水 (60 ml)、市水 (60 ml) で洗浄した後、有機層を濃縮した。濃縮物にIPE (150 ml) を加え20~30℃で2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をIPE (20 ml) で洗浄した。結晶を減圧乾燥して、白色結

晶の標題化合物 (33.1 g、4-アミノベンゼンチオール量より計算して収率 96%) を得た。

### 実施例 3

4-([ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル) フェニルアミン

20~30℃で、30w/w%過酸化水素水 (16.4 g) を 2, 2, 2-トリフルオロ-N-([ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] チオ) フェニル) アセトアミド (33.1 g) の酢酸 (49.7 ml) 溶液に加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (330 ml) を加えた後、これに 0~10℃でチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 (35.9 g)、6N 水酸化ナトリウム水 (144.6 ml) を滴下し、同温度で、0.5 時間攪拌した。THF (330 ml) を加え分液し、再度水層より酢酸エチル/THF (160 ml/160 ml) で抽出した。有機層をあわせて、10w/w%食塩水 (80 ml×2) で洗浄後、有機層を濃縮した。メタノール (330 ml) を加え溶解し、再度濃縮した。

濃縮物をメタノール (198.6 ml) に溶解し、室温で炭酸カリウム (40.0 g) の水 (99.3 ml) 溶液を加えた。50℃に加温し、2.5 時間攪拌した。20~30℃に冷却後分液し、水層より酢酸エチル (330 ml) で抽出した。有機層をあわせて、20w/w%食塩水 (100 ml) で洗浄後、有機層に無水硫酸マグネシウム (5 g) と活性炭 (3 g) を加え、20~30℃で 0.5 時間攪拌した。固形分を濾去し、酢酸エチル (64 ml) で洗浄し、有機層を濃縮した。濃縮物に酢酸エチル (160 ml) を加え再度濃縮した。濃縮物に酢酸エチル (132 ml) を加え、50℃で 1 時間攪拌後、20~30℃に放冷し同温度で 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチル (33 ml) で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、白色結晶の標題化合物 (18.5 g、収率 73%) を得た。

融点 143℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.68-1.78 (2H, m), 3.74 (2H, t,  $J=6.5$

Hz), 3.95-4.08 (4H, m), 6.60 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.17 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.43 (1H, s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 3334, 3216, 1650, 1596, 1419, 1018

【0047】

#### 実施例4

4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミン (one-pot 反応)

20~30℃で、30w/w%過酸化水素水(35.4g)を、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] チオ} フェニル) アセトアミド(71.5g)の酢酸(107.3ml)溶液に加え、同温度で3時間攪拌した。メタノール(429ml)を加え、これに0~10℃でチオ硫酸ナトリウム5水和物(77.4g)、6N水酸化ナトリウム水(312.2ml)を滴下し、同温度で、1時間攪拌した。続いて炭酸カリウム(86.2g)を加え、50℃に加温し、3時間攪拌した。20~30℃に冷却後分液し、水層より酢酸エチル(710ml)で抽出した。有機層を、20w/w%食塩水(200ml)で洗浄後、有機層に無水硫酸マグネシウム(10g)と活性炭(7.1g)を加え、20~30℃で0.5時間攪拌した。固形分を濾去し、酢酸エチル(200ml)で洗浄し、有機層を濃縮した。濃縮物に酢酸エチル(358ml)を加え、50℃で2時間攪拌後、20~30℃に放冷し同温度で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、酢酸エチル(72ml)で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、白色結晶の標題化合物(36.3g、収率66%)を得た。

#### 実施例5

4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミン

5-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩(10.7g)の蒸留水(6ml)溶液を、10~30℃で4-アミノベンゼンチオール(

6. 3 g) とトリエチルアミン (15. 3 ml) の IPA (25. 2 ml) 混合液に滴下し、同条件で1時間攪拌した。市水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。有機層を20 w/w%食塩水 (20 ml) で洗浄後、濃縮した。

濃縮物を酢酸 (12. 6 ml) に溶解し、30 w/w%過酸化水素水 (8. 5 g) を20~30℃で加え、同温度で2時間攪拌した。これに0~10℃でチオ硫酸ナトリウム5水和物 (9. 3 g)、6N水酸化ナトリウム水 (36 ml) を滴下し、同温度で、1時間攪拌した。酢酸エチル/IPA (4/1、180 ml) で抽出し、有機層を20 w/w%食塩水 (30 ml) で洗浄後、有機層に無水硫酸ナトリウムと活性炭 (0. 6 g) を加え、20~30℃で1時間攪拌した。固形分を濾去し、酢酸エチル (10 ml) で洗浄し、有機層を濃縮した。濃縮物にIPA (18 ml) を加え溶解し20~30℃で0. 5時間攪拌した。続いて、n-ヘプタン (36 ml) を加え20~30℃で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、IPA/n-ヘプタン (4 ml/2 ml) で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、白色結晶の標題化合物 (10. 2 g、収率73%) を得た。

【0048】

#### 実施例6

4- ( [ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル) フェニルアミン (one-pot 反応)

5- (クロロメチル) -1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩 (0. 78 g) の蒸留水 (0. 5 ml) 溶液を、10~30℃で4-アミノベンゼンチオール (0. 46 g) とトリエチルアミン (1. 1 ml) のメタノール (2 ml) 混合液に滴下し、同条件で1時間攪拌した。続いて酢酸 (1 ml) と30 w/w%過酸化水素水 (0. 62 g) を20~30℃で加え、同温度で17時間攪拌した。これに0~10℃で亜硫酸ナトリウム (0. 69 g)、6N水酸化ナトリウム水 (3 ml) を滴下し、同温度で、1時間攪拌した。酢酸エチル/IPAで抽出し、有機層を20 w/w%食塩水で洗浄後、有機層に無水硫酸ナトリウムと活性炭 (40 mg) を加え、20~30℃で1時間攪拌した。固形分を濾去し、酢酸エチル (10 ml) で洗浄し、有機層を濃縮した。濃縮物に酢酸エチル (4 ml

）を加え溶解し20～30℃で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチル（2ml）で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、白色結晶の標題化合物（0.73g、収率71％）を得た。

#### 実施例7

（－）－4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]フェニルアミン（2S, 3S）－ジ（1－ナフトイル）酒石酸塩  
4－[[（1－プロピル－1－H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]フェニルアミンのラセミ体50mgと（2S, 3S）－ジ（1－ナフトイル）酒石酸1水和物45.2mgをメタノール（1.0ml）に溶解し、室温下で一晩攪拌した。析出物をろ過し、56.2mgの結晶を得た。HPLC分析の結果、ジアステレオマー過剰率は88％deであった。この結晶55mgをエタノール（1.5ml）中で0.5時間加熱還流後、室温で一晩攪拌した。析出物をろ過し、48.1mgの結晶を得た。HPLC分析の結果、ジアステレオマー過剰率は95％deであった。この結晶47mgをメタノール（2ml）、水（1ml）中で0.5時間加熱還流後、室温で一晩攪拌した。析出物をろ過し、41.8mgの結晶を得た。HPLC分析の結果、ジアステレオマー過剰率は99％deであった。

比旋光度； $[\alpha]_D^{27} = -45.5$ （ $c = 0.2$  MeOH）

融点；178℃（分解）

元素分析値  $C_{13}H_{17}N_3OS \cdot C_{26}H_{18}O_8$  として

計算値；C；64.90, H；4.89, N；5.84, S；4.44,

測定値；C；64.65, H；4.63, N；5.65, S；4.31；

【0049】

#### 実施例8

（－）－4－（[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]フェニルアミン

（－）－4－（[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]フェニルアミンのラセミ体200mgと（2S, 3S）－ジ（1－ナフトイル）酒石酸1水和物180.8mgを酢酸エチル（1.5ml）、メタ

ノール (4 ml) 中で約 0.5 時間加熱還流し、そのまま室温下で静置した。析出物をろ過し、223.6 mg の結晶を得た。HPLC 分析の結果、ジアステレオマー過剰率は 92% de であった。この結晶 223 mg をメタノール (13 ml) 中で 0.5 時間加熱還流後、室温で一晩攪拌した。析出物をろ過し、188.1 mg の結晶を得た。HPLC 分析の結果、ジアステレオマー過剰率は 99% de であった。この結晶 187 mg を飽和重曹水 5 ml、水 5 ml 中で複分解し、クロロホルム約 15 ml で 3 回抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固して 62.4 mg の結晶を得た。(収率 31%) HPLC 分析の結果、鏡像異性体過剰率は 99% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 0.78-0.82 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.58-1.67 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.05-4.14 (2H, m), 5.71 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.61-6.63 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.14-7.16 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.59 (1H, s)

融点; 137-138°C

#### 実施例 9

(-) -4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物

(2S, 3S) -2, 3-ビス [(4-メチルベンゾイル) オキシ] ブタンジカルボン酸 (15.1 g) と 4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミン (10.3 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (90 ml) 混合液に水 (90 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、50 v/v% 含水 1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) で洗浄し、減圧乾燥した。結晶を 50 v/v% 含水アセトニトリル (84 ml) に 70°C で加熱溶解し、同温度を保持しながら水 (42 ml) を加えた。室温に放冷後、室温で一晩、続いて 0°C で 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、0°C に冷却した 75% 含水アセトニトリル (30 ml) で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、白色結晶の標題化合物 (10.9 g、収率 41.6%、99.6% de) を得た。



融点 134-136℃

元素分析 ( $C_{33}H_{35}N_3O_9S \cdot 1H_2O$ として)

理論値 C; 59.36, H; 5.59, N; 6.29, S; 4.80

分析値 C; 59.26, H; 5.67, N; 6.18, S; 4.77

【0050】

#### 実施例 10

(-) -4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミン

(-) -4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物 (5g) に 3N塩酸 (10ml) および酢酸エチル (20ml) を加えて抽出した。水層に 6N水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加えて pH約9とし、種晶を加えて結晶化させた。室温下攪拌後結晶をろ取し、白色粉末として標題化合物を得た (1.88g、95.4%)。

#### 実施例 11

(-) -4- [ [(1-プロピル-1-H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニルアミンと (R) -N- (3, 5-ジニトロベンゾイル) フェニルグリシン塩

4- [ [(1-プロピル-1-H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニルアミンのラセミ体 50mg と (R) -N- (3, 5-ジニトロベンゾイル) フェニルグリシン 65.6mg をメタノール 1.0ml に溶解し、室温で一晩静置した。析出物をろ過し、57.9mg の結晶を得た。HPLC 分析の結果、ジアステレオマー過剰率は 51% de であった。この結晶 57mg をエタノール 1.5ml に溶解し、室温で一晩静置した。析出物をろ過し、27.9mg の結晶を得た。HPLC 分析の結果、ジアステレオマー過剰率は 80% de であった。

#### 実施例 12

(-) -4- { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフェニル} フェニルアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物

4-アミノチオフェノール (2.5 g) を水 (2.5 ml)、イソプロパノール (10 ml) に解し、トリエチルアミン (5.5 ml) を加えた後、 $-15 \sim -10^{\circ}\text{C}$  に冷却した。

5-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩 (3.9 g) の水 (2.5 ml) 溶液を  $-15 \sim -10^{\circ}\text{C}$  で滴下し、同温度で1時間攪拌した。イソプロパノールを減圧留去した後、メチルイソブチルケトン (25 ml) を加え、有機層を水で洗浄した。有機層に活性炭 (0.1 g) を加え室温で10分攪拌した。有機層を濃縮しメチルイソブチルケトン (30 ml) に溶解した。

別にジ-p-トルオイル-D-酒石酸 (7.7 g) をトルエン (90 ml)、メチルイソブチルケトン (60 ml) 混液に溶解し、水 (3.6 ml) を加えた。ついで上述のメチルイソブチルケトン溶液を2時間かけてゆっくり滴下した。1時間攪拌した後、30%過酸化水素水 (6.8 g) を加え、室温で24時間攪拌した。メタノール (30 ml) を加え、 $50^{\circ}\text{C}$  で8時間攪拌した。水 (30 ml) を加え室温で5時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水 (30 ml) で洗浄して、標題化合物を得た (7.1 g、53%)。

【0051】

### 実施例13

(-) -7- [4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-(4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシアミド

(-) -4- {[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニルアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物 (5 g) 5 g に1N塩酸 (25 ml) および酢酸エチル (15 ml) を加えて逆抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (25 ml) を加え (pH 9)、酢酸エチル-IPA (4:1) 25 ml で3回抽出した。有機層を飽和食塩水 (25 ml) で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、(-) -4- {[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニルアミンを得た。

別に7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(2.56g)のTHF(7.5ml)溶液にDMF1滴加え、室温下オキザリルクロリド(0.56ml)を滴下し、1時間攪拌し酸クロリドを調製した。

(一)-4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニルアミンのTHF(17.5ml)溶液にトリエチルアミン(2.85ml)を加え(溶液はほぼ澄明)、酸クロリド溶液を室温で滴下し、1時間攪拌した。水(15ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%酢酸水溶液、飽和重曹水、10%食塩水で順次洗浄後、塩基性シリカゲル(4g)、活性炭(0.4g)、硫酸ナトリウム(2g)を加え10分攪拌後ろ過し溶媒を留去した。残留物にtert-ブチルメチルエーテル(20ml)を加え水(4ml)を添加して、室温下1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、標題化合物のtert-ブチルメチルエーテル溶媒和物(3.62g、80.3%)を得た。本品にエタノール(3.5ml)を加え、40℃で溶解後tert-ブチルメチルエーテル(31.5ml)を加えて室温下14時間、氷冷下1時間攪拌した。結晶をろ取して、黄色粉末として標題化合物のtert-ブチルメチルエーテル溶媒和物(3.52g、78%、99%ee)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ ; 標題化合物: tert-ブチルメチルエーテル=1:0.94; 標題化合物: 0.84-0.97 (12H, m), 1.28-1.42 (2H, m), 1.53-1.75 (4H, m) 2.02-2.11 (1H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 3.33-3.37 (2H, m), 3.53 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.71-3.81 (4H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 6.55 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.43-7.47 (5H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, s), NHは未検出。tert-ブチルメチルエーテル: 1.19 (9H, s), 3.21 (3H, s)。

【0052】

## 実施例 14

(一) -7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-(4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシアミド

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (2.56 g) の THF (8 ml) 溶液に DMF 1 滴加え、氷冷下オキサリルクロリド (0.56 ml) を滴下し、1 時間攪拌して酸クロリドを調製した。

(一) -4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニルアミンの THF (18 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (3.5 ml) を加え、上記酸クロリド溶液を 10℃ 以下で滴下し、2 時間攪拌した。水 (15 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、飽和重曹水、10% 食塩水で順次洗浄後、塩基性シリカゲル (4 g)、活性炭 (0.4 g)、硫酸ナトリウム (2 g) を加え 10 分攪拌後ろ過し、溶媒を留去した。残渣に酢酸イソプロピル (15 ml) を加えて 40℃ で攪拌溶解し室温下 14 時間攪拌した。ヘプタン 15 ml を加えて室温下 1 時間攪拌後氷冷した。結晶をろ取し、標題化合物の酢酸イソプロピル溶媒和物 (2.93 g) を得た。ついで酢酸イソプロピル (10 ml) を加え、40℃ で溶解後室温下 4 時間、氷冷下 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、酢酸イソプロピル (15 ml) で洗浄後減圧乾燥し、黄色粉末として標題化合物の酢酸イソプロピル溶媒和物 (2.8 g, 77.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ; 標題化合物: 酢酸イソプロピル = 1:0.80; 標題化合物: 0.84-0.97 (12H, m), 1.28-1.42 (2H, m), 1.53-1.75 (4H, m) 2.02-2.11 (1H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 3.33-3.37 (2H, m), 3.53 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.71-3.81 (4H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 6.55 (1H, s), 6.90-6.98 (3H

, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43-7.47 (5H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.32 (1H, s), 酢酸イソブチル: 1.27 (6H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.06 (3H, s), 4.99-5.08 (1H, m).

【0053】

#### 実施例 15

(-) - 8 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-イソブチル-N - (4 - ([ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル) フェニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキシアミド・メタンスルホン酸塩

8 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (986 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解しジメチルホルムアミドを1滴加えた。ついで氷冷下にオキサリルクロリド (0.2 ml, 2.29 mmol) 滴下し氷冷下 80分攪拌した。

別に (-) - 4 - ([ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル) フェニルアミン (689 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) に加え 5℃ に冷却した。ピリジン (0.62 ml) を滴下し、3~5℃ で上述の酸クロリド溶液を滴下した。氷冷下 2時間攪拌した。10℃ 以下で水 20 ml を滴下し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、水で順次洗浄した後、減圧濃縮した。トルエンを加え減圧濃縮した。アセトニトリルを加え減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル (7 ml) とアセトン (7 ml) に溶解しメタンスルホン酸 (209 mg) 滴下して、種晶を加え室温で 100分間攪拌した。ついでアセトン-アセトニトリル (1:1, 5 ml) 追加した。室温で一晩攪拌後、氷冷下に 2.5時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、氷冷したアセトン (9 ml) で洗浄した。40℃ で減圧乾燥して標題化合物を黄色結晶として得た (1.51 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.78-0.96 (12H, m), 1.25-1.40 (2H, m), 1.41-1.51 (4H, m)

), 1.65-1.85 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.35-2.50 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 4.30 (1H, d,  $J=14.73\text{ Hz}$ ), 4.65 (1H, d,  $J=14.73\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.97\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.79\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 7.35-7.75 (6H, m), 7.92 (2H, d,  $J=8.79\text{ Hz}$ ), 9.08 (1H, s), 10.15 (1H, s).

元素分析値  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{CH}_4\text{SO}_3$  として

計算値: C, 63.61; H, 7.12; N, 7.06; S, 8.09

実測値: C, 63.65; H, 7.23; N, 7.05; S, 8.08

【0054】

#### 実施例 16

(一) - 8 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-イソブチル-N - (4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキシアミド・メタンスルホン酸塩

8 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (5 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にジメチルホルムアミド 1 滴を加え、氷冷下オキザリルクロリド (1.1 ml) を滴下し、1 時間攪拌した。

別に (一) - 4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミン (3.22 g) のテトラヒドロフラン (35 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (6.7 ml) を加え、上述の酸クロリド溶液を 10℃ 以下で滴下し、1 時間攪拌した。水 (50 ml) およびトルエン (50 ml) を加え、酢酸約 (8 ml) を加えて pH 4 付近に調整し分液した。

有機層を飽和重曹水で洗浄して pH 7~8 に調整した。10% 食塩水で洗浄後、塩基性シリカゲル (4 g)、活性炭 (0.5 g)、硫酸ナトリウム (2 g) を加

え10分攪拌後ろ過し、トルエン(20 ml)で洗浄した。溶媒を留去してメチルイソブチルケトン(15 ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.65 ml)を加え、種晶(80 mg)を加えて16時間攪拌した。メチルイソブチルケトン-酢酸エチル(1:1, 50 ml)を加え、氷冷下2時間攪拌した。結晶をろ取り40℃で減圧乾燥し、黄色粉末を得た(6.62 g)。本結晶をメチルイソブチルケトン(40 ml)に懸濁し、16時間攪拌後酢酸エチル(40 ml)を加え、室温で1時間、氷冷下2時間攪拌後、結晶をろ取り、黄色粉末として標題化合物を得た(6.05 g, 68.7%)。

#### 実施例 17

(-) - 4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル} フェニルアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物  
 ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(1.9 g)のトルエン(15 ml)とメチルイソブチルケトン(30 ml)溶液に4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]チオ} フェニルアミン(1.2 g)のメチルイソブチルケトン(15 ml)溶液を加えた。次いで30%過酸化水素水(1.7 g)を加え、室温で3週間攪拌した。析出した結晶を濾取した。得られた結晶を恒量になるまで乾燥し標題化合物を2.9 g(収率87%, 82.7% de)を得た。結晶をアセトニトリル/水(9 ml/9 ml)に加え、60℃で0.5時間攪拌し水(9 ml)を滴下した。同温度で0.5時間、室温で1時間、氷冷下で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、氷冷したアセトニトリル/水(4 ml/2 ml)で洗浄した。得られた結晶を恒量になるまで乾燥し標題化合物を得た(2.4 g, 収率72%, 98.1% de)。

【0055】

#### 実施例 18

(+) - 4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル} フェニルアミン  
 4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]チオ} フェニルアミン(0.99 g)と(R) - (-) - リン酸水素 1, 1' - ビナフチル-2, 2' - ジイル(0.14 g)の塩化メチレン(5 ml)混合液に30%過酸化

水素水(0.14 g)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を一部サンプリングして高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分析を行った。変換率52%、光学純度 35.0% ee。

HPLC条件

カラム: Chiralcel(Daicel) OD

移動相: ヘキサン-エタノール (85:15)

流速: 1 ml/min

温度: 35℃

(+) - 体: 21 min, (-) - 体: 27 min

【0056】

実施例 19

(-) - 8 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - イソブチル - N - (4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキシアミド・メタンスルホン酸塩

8 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - イソブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (90 g) の THF (7.5 ml) 溶液に DMF (460 mg) 加え、塩化チオニル (24.9 g) を 10~15℃ で滴下し、同温度で 40 分間攪拌した。

別に (-) - 4 - { [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル} フェニルアミンの THF (540 ml) 溶液にピリジン (55.18 g) を加え 5℃ 以下にした後、上記酸クロリド溶液を 5℃ 以下で滴下し、同温度で 2.8 時間攪拌した。水 (540 ml) 及び 20% クエン酸水溶液 (360 ml) を加え、減圧下に THF を留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、水で順次洗浄後溶媒を留去した。残留物にアセトニトリル (720 ml) 及び酢酸エチル (720 ml) を加え、メタンスルホン酸 (18.2 g) を滴下し、室温下 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、標題化合物を黄色結晶として得た (141.8 g, 94.4%)。

実施例 20



(-) - 8 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - プロピル - N -  
(4 - { [(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィ  
ニル) フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾアゾシン - 5 -  
カルボキシアミド メタンスルホン酸塩

8 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - プロピル - 1, 2, 3,  
4 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾアゾシン - 5 - カルボン酸と (-) - 4 - { [(1 -  
プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル} フェニ  
ルアミンから実施例 15 と同様にして標題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 0.88 - 1.01 (9H, m), 1.37 - 1.42 (2H, m), 1.57 - 1.80 (8H, m), 2.63 (2H, br), 2.77 (3H, s), 3.27 (2H, br), 3.51 - 3.57 (4H, m), 3.77 - 3.86 (4H, m), 3.90 - 4.05 (1H, m), 4.14 (2H, t,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40 - 7.48 (4H, m), 7.61 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, s), 9.27 (1H, br)

元素分析値:  $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$  として

計算値 C; 63.21, H; 6.99, N; 7.19, S; 8.23

分析値 C; 63.00, H; 7.09, N; 7.41, S; 8.25

【0057】

#### 【発明の効果】

本発明によれば、CCR5拮抗作用を有する光学活性スルホキシド誘導体または中間体を、ラセミ化やPummerer転位等の副反応を伴うことなく製造することができ、特に、工程7は光学活性な酸の存在下に不斉酸化することによって、光学活性な(II)の製造が可能であり工業的に有利である。

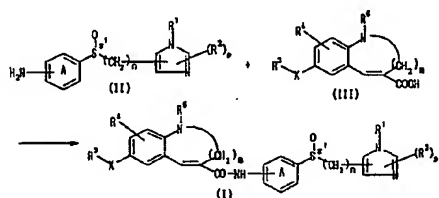
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】CCR5拮抗作用を有する光学活性スルホキンド誘導体または中間体を、ラセミ化やPummerer転位等の副反応を伴うことなく製造する方法の提供。

【解決手段】下記式辞のとおり、化合物(II)と化合物(III)を反応させて、化合物(I)を製造する。

## 【化1】



(式中、 $R^1$ は水素、脂肪族炭化水素基または芳香族基を、 $R^2$ はハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキル、シクロアルキル、水酸基、チオール、アミノ、アシル、カルボキシルまたは芳香族基を、 $R^3$ は5または6員環を、 $R^4$ は水素、アルキル、アルコキシまたはハロゲンを、 $R^5$ は水素、炭化水素基、複素環基、スルホニル、カルボキシルまたはアシルを、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Xは結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を、mは1ないし5の整数を、nは0ないし3の整数を、pは0ないし2の整数を示し、 $*^1$ は不斉中心を示す。)で表される光学活性化合物の製造法。

【選択図】なし

特2002-229802

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号                    [000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**